

①9



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤1 Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 205/04  
A 61 K 31/395

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

①2 **PATENTSCHRIFT** A5

①1

645 352

②1 Gesuchsnummer: 7408/80

⑦3 Inhaber:  
A. H. Robins Company, Incorporated,  
Richmond/VA (US)

②2 Anmeldungsdatum: 03.10.1980

⑦2 Erfinder:  
Cale, Albert Duncan, jun., Mechanicsville/VA  
(US)

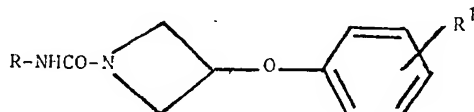
②4 Patent erteilt: 28.09.1984

④5 Patentschrift  
veröffentlicht: 28.09.1984

⑦4 Vertreter:  
Patentanwalts-Bureau Isler AG, Zürich

⑤4 **N-Niederalkyl-3-phenoxy-1-azetidincarboxamide.**

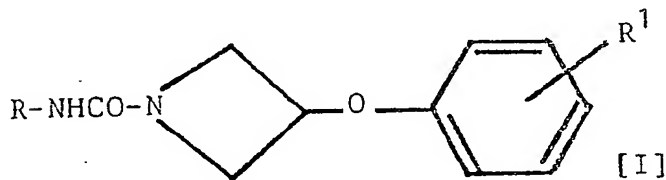
⑤7 N-Niederalkyl-3-phenoxy-1-azetidincarboxamide der  
Formel



in welcher R Niederalkyl und R<sup>1</sup> Wasserstoff, Aminocar-  
bonyl oder Trifluormethyl bedeutet, sind neue Verbin-  
dungen, die wirksam sind auf das Zentralnervensystem  
und als Arzneimittel Verwendung finden.

## PATENTANSPRÜCHE

1. N-Niederalkyl-3-phenoxy-1-azetidincarboxamide der Formel I:



in welcher R eine niedere Alkylgruppe und R<sup>1</sup> Wasserstoff, Aminocarbonyl oder Trifluormethyl bedeutet.

2. Verbindung nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie N-Methyl-3-phenoxy-1-azetidincarboxamid ist.

3. Verbindung nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie N-Methyl-3-(4-trifluormethylphenoxy)-1-azetidincarboxamid ist.

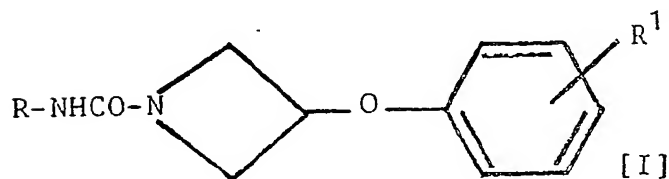
4. Verbindung nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie N-Methyl-3-(3-trifluormethylphenoxy)-1-azetidincarboxamid ist.

5. Verbindung nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie N-Methyl-3-(2-trifluormethylphenoxy)-1-azetidincarboxamid ist.

6. Verbindung nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>1</sup> Aminocarbonyl ist.

7. Verbindung nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>1</sup> Trifluormethyl ist.

8. Krampflösendes Präparat, dadurch gekennzeichnet, dass es (a) eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel I



in welcher R Niederalkyl und R<sup>1</sup> Wasserstoff, Aminocarbonyl oder Trifluormethyl bedeutet und (b) einen pharmazeutisch annehmbaren Träger dafür enthält.

9. Präparat nach Patentanspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die aktive Verbindung N-Methyl-3-(4-trifluormethylphenoxy)-1-azetidincarboxamid ist.

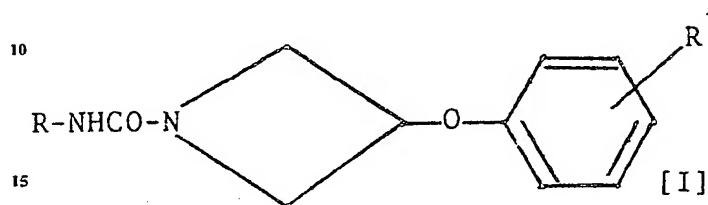
10. Präparat nach Patentanspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die aktive Verbindung N-Methyl-3-(3-trifluormethylphenoxy)-1-azetidincarboxamid ist.

2

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf gewisse neue N-Niederalkyl-3-phenoxy-1-azetidincarboxamide und auf Präparate, welche diese Verbindung enthalten.

N-Niederalkyl-3-phenoxy-1-azetidincarboxamide wurden bisher in der Literatur nicht beschrieben.

Die neuen N-Niederalkyl-3-phenoxy-1-azetidincarboxamide entsprechen der Formel I:



in welcher R Niederalkyl und R<sup>1</sup> Wasserstoff, Aminocarbonyl oder Trifluormethyl bedeutet.

Die Verbindungen der Formel I sind infolge ihrer pharmakologischen Wirkung auf das Zentralnervensystem nützlich. Insbesondere besitzen die neuen Verbindungen der Formel I krampflösende und krampfverhindernde Wirksamkeit. Diese Eigenschaften wurden bestimmt unter Verwendung von

Gruppen von je fünf weiblichen erwachsenen Mäusen. Den Mäusen wurden 50 bzw. 150 mg/kg einer Testverbindung 30 Minuten vor einer elektrischen oder chemischen Reizung intraperitoneal verabreicht. Die Tiere wurden sodann elektrisch gereizt, indem man Messingelektroden an ihrer Cornea

anbrachte und einen elektrischen Stimulus (60 Hz, 5 msec. Impulsbreite, 34 mA Stromstärke) während 0,2 Sekunden über einen Grass-Stimulator und eine konstante Stromeinheit und einen Hunter-Timer verabreichte. Die Abwesenheit eines tonischen Anfalles nach Absetzen der Stimuli wurde als Schutz im betreffenden Tier gewertet. Die Anzahl an Tieren, welche vor tonischen Anfällen geschützt waren, wurde bei jeder Dosis bestimmt.

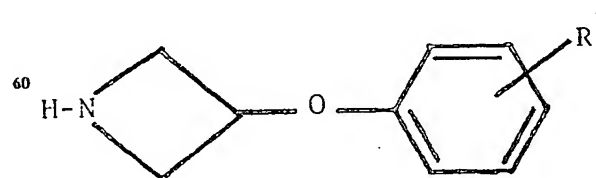
Bei der chemischen Reizung erhielt jedes Tier eine krampflösende Dosis an Pentylenetetrazol (120 mg/kg, i.p.). Die vollständige Unterdrückung eines tonischen Anfalles oder die Verhinderung des Todes des Tieres während der nächsten Stunde wurden als Schutz im betreffenden Tier gewertet.

In der oben erwähnten Formel I sowie in der folgenden Beschreibung weisen die verwendeten Ausdrücke folgende Bedeutung auf.

Der Ausdruck «Niederalkyl» umfasst Alkylreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie z.B. die Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl-, Amyl- und Hexylgruppe. Niedere Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen werden bevorzugt.

Der Ausdruck «Phenoxy» umfasst die unsubstituierte Phenoxygruppe sowie die monosubstituierte Phenoxygruppe, in welcher der Substituent eine Aminocarbonyl- oder Trifluormethylgruppe ist.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können auf bequeme Weise hergestellt werden, indem man das entsprechende 3-Phenoxyazetidin der Formel:



in welcher R<sup>1</sup> dieselbe Bedeutung wie oben aufweist, mit dem entsprechenden Isocyanat der Formel RNCO, in welcher R ebenfalls dieselbe Bedeutung wie oben aufweist, umsetzt. Die

Reaktion wird in Gegenwart eines trockenen aprotischen Lösungsmittels, z.B. Benzol, Toluol oder Xylol, durchgeführt. Benzol bildet ein bevorzugtes Lösungsmittel. Die Reaktionstemperatur kann von etwa 5°C bis etwa 20°C variieren und die Reaktionszeit kann von etwa 30 Minuten bis etwa 24 Stunden variieren.

Die 3-Phenoxyazetidine sind neue Verbindungen und sind im britischen Patent No. 2.085.427 beschrieben.

Die folgenden Beispiele beschreiben die Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen näher, ohne die Erfindung in irgendeiner Weise zu beschränken.

#### Beispiel 1

N-Methyl-3-phenoxy-1-azetidincarboxamid

10,5 g, 0,043 Mol des Methansulfonates von 3-Phenoxyazetidin wurden zwischen 50 ml Benzol und 25 ml verdünntem Natriumhydroxid verteilt. Die Benzolschicht wurde über Calciumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde mit 2,6 g (0,043 Mol) Methylisocyanat versetzt und die Lösung bei Zimmertemperatur während 18 Stunden gerührt. Das erhaltene Gemisch wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand wurde auf einem Gemisch von Äthylacetat und Isopropyläther kristallisiert, wobei 1,2 g (14%) des Produktes erhalten wurden (Schmelzpunkt: 139 bis 141°C).

Analyse:  $C_{11}H_{13}N_2O_2$ :

Ber.: C 64,06; H 6,84; N 13,58

Gef.: C 63,85; H 6,81; N 13,49

#### Beispiel 2

N-Methyl-3-(2-aminocarbonylphenoxy)-1-azetidincarboxamid

Zu 8,0 g (0,028 Mol) 2-(3-Azetidinyloxy)-benzamid in 100 ml trockenem Benzol wurden unter Rühren tropfenweise 1,6 g (0,028 Mol) Methylisocyanat unter Kühlung auf einem Eisbad zugesetzt. Das Rühren wurde bei Zimmertemperatur während 24 Stunden fortgesetzt. Das feste Material wurde abfiltriert und aus 95%igem Äthanol umkristallisiert. Das Produkt (4,0 g, 57%) schmolz bei 236 bis 240°C.

Analyse:  $C_{12}H_{15}N_3O_3$ :

Ber.: C 57,82; H 6,07; N 16,86

Gef.: C 57,74; H 6,11; N 16,48

#### Beispiel 3

N-Methyl-3-(4-trifluormethylphenoxy)-1-azetidincarboxamid

13,0 g, 0,042 Mol des Oxalsäuresalzes von 3-(4-Trifluormethylphenoxy)-azetidin wurden zwischen 50 ml Benzol und 50 ml Kaliumhydroxidlösung verteilt. Die Benzolschicht wurde über Calciumsulfat getrocknet und filtriert, und zu der getrockneten Benzollösung wurden unter Rühren 2,6 g (0,046 Mol) Methylisocyanat zugesetzt. Das Rühren wurde über Nacht fortgesetzt. Das Gemisch wurde sodann unter vermindertem Druck eingeeengt und der feste Rückstand wurde aus einem Gemisch von Isopropyläther und Äthylacetat umkristallisiert. Das Produkt wog 7,5 g (65%) und schmolz bei 154 bis 157°C.

Analyse:  $C_{12}H_{13}F_3N_2O_2$ :

Ber.: C 52,56; H 4,78; N 10,21

Gef.: C 52,62; H 4,75; N 10,17

#### Beispiel 4

N-Methyl-3-(3-trifluormethylphenoxy)-1-azetidincarboxamid

Zu 6,0 g (0,024 Mol) 3-(3-Trifluormethylphenoxy)-azetidin in 50 ml trockenem Benzol wurden tropfenweise 1,37 g (0,024 Mol) Methylisocyanat unter Rühren zugesetzt und das Rühren während 30 Minuten fortgesetzt. Der Feststoff, welcher im Gefäß auskristallisiert war, wurde unter Verwendung von 95%igem Äthanol umkristallisiert und ergab 5,0 g (76%) des Produktes (Schmelzpunkt: 145 bis 147°C).

Analyse:  $C_{12}H_{13}F_3N_2O_2$ :

Ber.: C 52,56; H 4,78; N 10,22

Gef.: C 52,67; H 4,78; N 10,16

#### Beispiel 5

N-Methyl-3-(2-trifluormethylphenoxy)-1-azetidincarboxamid

Zu einer gerührten Lösung von 4,5 g (0,02 Mol) 3-(2-Trifluormethylphenoxy)-azetidin in 50 ml trockenem Benzol wurden langsam bei Zimmertemperatur 1,2 g (0,02 Mol) Methylisocyanat zugesetzt. Nach weiteren 30 Minuten schied ein Feststoff aus, welcher gesammelt und aus Benzol umkristallisiert wurde. Das Produkt (3,5 g, 68%) schmolz bei 134 bis 136°C.

Analyse:  $C_{12}H_{13}F_3N_2O_2$ :

Ber.: C 52,56; H 4,78; N 10,22

Gef.: C 52,28; H 4,78; N 10,07

#### Beispiel 6

N-Methyl-3-(3-aminocarbonylphenoxy)-1-azetidincarboxamid

Zu einer gerührten Lösung von 7,0 g (0,036 Mol) 3-(3-Azetidinyloxy)-benzamid in 75 ml trockenem Benzol wurden langsam 2,0 g (0,036 Mol) Methylisocyanat zugesetzt. Das Rühren wurde bei Zimmertemperatur während 1 Stunde fortgesetzt. Der Feststoff, welcher ausschied, wurde filtriert und aus 60%igem Äthanol umkristallisiert. Das Produkt wog 6,0 g (67%) und schmolz bei 238 bis 240°C.

Analyse:  $C_{12}H_{15}N_3O_3$ :

Ber.: C 57,82; H 6,07; N 16,86

Gef.: C 57,74; H 6,13; N 16,74

#### Beispiel 7

N-Methyl-3-(4-aminocarbonylphenoxy)-1-azetidincarboxamid

Zu einer gerührten Lösung von 5,0 g (0,026 Mol) 4-(3-azetidinyloxy)-benzamid in 75 ml trockenem Benzol wurden tropfenweise 1,5 g (0,026 Mol) Methylisocyanat zugesetzt. Das Rühren wurde während 1½ Stunden fortgesetzt. Der weisse Feststoff, welcher ausschied, wurde filtriert und aus 95%igem Äthanol umkristallisiert. Der Feststoff wurde mit Acetonitril verrieben wegen der Solvatisierungswirkung des Äthanol. Das Produkt wog 4,0 g (58%) und schmolz bei 208 bis 210°C.

Analyse:  $C_{12}H_{15}N_3O_3$ :

Ber.: C 57,82; H 6,07; N 16,86

Gef.: C 57,68; H 6,10; N 16,66

#### Beispiel 8

Herstellung von Präparaten und deren Verabreichung

Die pharmakologisch aktiven N-Niederalkyl-3-phenoxy-

l-azetidincarboxamide der vorliegenden Erfindung sind wirksam für die Behandlung von sowohl «Petit mal»-Epilepsie wie von «Grand mal»-Epilepsie. Wirksame Mengen dieser Verbindungen können einem lebenden Körper oral in Form von Kapseln, Tabletten oder Elixieren verabreicht werden. Es ist lediglich notwendig, dass der aktive Bestandteil eine wirksame Menge darstellt, d.h. eine solche Menge, dass eine geeignete wirksame Dosierung erreicht wird, welche mit der verwendeten Dosierungsform übereinstimmt. Die genaue individuelle Dosierung wie auch die tägliche Dosierung wird selbstverständlich nach den üblichen Methoden unter Anleitung eines Arztes oder Tierarztes festgelegt.

Aufgrund eines Vergleiches mit bekannten antikonvulsiven Verbindungen scheinen tägliche Dosierungen im Bereich von etwa 0,5 bis 1,5 mg/kg Körpergewicht für die Behandlung von «Petit mal»-Epilepsie und von etwa 25 bis 35 mg/kg Körpergewicht für die Behandlung von «Grand mal»-Epilepsie die bevorzugten Dosierungen darzustellen. Sehr kleine Mengen an aktiven Materialien der vorliegenden Erfindung, selbst so wenig wie 0,1 mg, sind wirksam, wenn eine leichte Therapie im Spiele steht. Einheitsdosierungen betragen üblicherweise 5 mg oder mehr und vorzugsweise 25, 15 oder 100 mg pro Einheitsdosis. Die erfindungsgemässen aktiven Bestandteile können mit anderen pharmakologisch aktiven Mitteln kombiniert werden oder mit Puffern, Antiacidica oder dergleichen, und der Anteil an aktiver Verbindung in einem solchen Präparat kann in weiten Grenzen variieren.

#### Kapseln

Kapseln von 5 mg, 25 mg und 50 mg aktivem Bestandteil pro Kapsel wurden hergestellt; mit höheren Mengen an aktivem Bestandteil kann eine Reduktion der Menge an Lactose vorgenommen werden.

Typische Mischung für die Einkapselung	Pro Kapsel, mg
aktiver Bestandteil	5,0
Lactose	296,7
Stärke	129,0
Magnesiumstearat	4,3
Total	435,0 mg

Der aktive Bestandteil wird mit der Lactose, der Stärke und dem Magnesiumstearat gleichmässig vermischt und das Gemisch eingekapselt.

Weitere Kapselzusammensetzungen enthalten vorzugsweise eine höhere Dosis an aktivem Bestandteil und weisen folgende Zusammensetzung auf:

Bestandteile	100 mg pro Kapsel	250 mg pro Kapsel	500 mg pro Kapsel
aktiver Bestandteil	100,0 mg	250,0 mg	500,0 mg
Lactose	231,5 mg	126,5 mg	31,1 mg
Stärke	99,2 mg	54,2 mg	13,4 mg
Magnesiumstearat	4,3 mg	4,3 mg	5,5 mg
Total	435,0 mg	435,0 mg	550,0 mg

#### Tabletten

Eine typische Zusammensetzung für eine Tablette, welche 5,0 mg aktiven Bestandteil pro Tablette enthält, ist im folgenden angegeben. Das Rezept kann für andere Stärken an aktivem Bestandteil verwendet werden unter Anpassung des Gewichtes an Dicalciumphosphat.

Bestandteile	Pro Tablette, mg
1) aktiver Bestandteil	5,0
2) Maisstärke	13,6
3) Maisstärke (Paste)	3,4
4) Lactose	79,2
5) Dicalciumphosphat	68,0
6) Calciumstearat	0,0
Total	170,1 mg

Die Bestandteile 1, 2, 4 und 5 werden gleichmässig vermischt. Der Bestandteil 3 wird als 10%ige Paste mit Wasser zubereitet. Das Gemisch wird sodann mit der Stärkepaste granuliert und die nasse Masse durch ein Sieb No. 8 (number eight mesh screen) geführt. Das nasse Granulat wird getrocknet und sodann durch ein No. 12 Sieb geleitet. Die trockenen Körner werden mit Calciumstearat vermischt und zu Tabletten gepresst.

Weitere Tablettenrezepte enthalten vorzugsweise eine höhere Dosierung an aktivem Bestandteil und sind wie folgt:

50 mg-Tablette Bestandteile	Pro Tablette, mg
aktiver Bestandteil	50,0
Lactose	90,0
Milostärke	20,0
Maisstärke	38,0
Calciumstearat	2,0
Total	200,0 mg

Der aktive Bestandteil, die Lactose, die Milostärke und die Kornstärke werden gleichmässig miteinander vermischt. Das Gemisch wird granuliert unter Verwendung von Wasser als Granulierungsmedium. Die nassen Körner werden durch ein Achtmassensieb geleitet und bei 60 bis 72°C (140 bis 160°F) über Nacht getrocknet. Die trockenen Körner werden sodann durch ein No. 10-Sieb geleitet und mit der entsprechenden Menge Calciumstearat vermischt, worauf dieses Gemisch in einer geeigneten Tablettenpresse zu Tabletten verarbeitet wird.